Original Article / Özgün Makale

MEDICINE PALLIATIVE CARE

DOI: 10.47582/jompac.993380

J Med Palliat Care 2021; 2(4): 105-112

Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi

The frequency of breast cancer subgroups and the effect of autoimmune thyroid disease on prognosis

Ramazan Coşar[1], Aydın Çifci[2], Selim Yalçın[3], Aşkın Güngüneş[4], Şenay Ceylan[4]

[1] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[2] Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
[3] Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı , Kırıkkale, Türkiye
[4] Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Coşar R, Çifci A, Yalçın S, Güngüneş A, Ceylan Ş. Meme kanseri subgruplarının sıklığı ve otoimmün tiroid hastalığının prognoz üzerine etkisi. J Med Palliat Care 2021; 2(4): 105-112.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı meme kanseri moleküler subgrup sıklığını belirlemek ve meme kanseri tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda otoimmun tiroid hastalığı (OİTH) ile meme kanseri prognostik ve prediktif faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif tanımlayıcı bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya 01 Ocak 2012–31 Aralık 2015 tarihleri arasında endokrinoloji ve tıbbi onkoloji polikliniklerine başvurmuş, meme kanseri tanısı ile takip edilen 101 hasta dahil edildi, moleküler sınıflandırmaya göre subgruplara ayrıldı. Yüksek serum anti-TPO düzeyi olanlar OİTH pozitif kabul edildi. OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovaskuler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen meme kanseri hastalarında tiroid otoimmunite (yüksek serum anti-TPO düzeyi) prevalansı %23,8 (n=24) olarak saptandı. OİTH pozitif meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu tutulumu (%37,5'e karşı %61; p=0,043) OİTH negatif meme kanseri hastalarına göre daha düşüktü. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında önemli bir prognostik parametre olan aksiller lenf nodu tutulum oranı daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç tiroid otoimmunitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu görüşünü desteklemektedir. Bunun hangi mekanizma üzerinden etkili olduğu ise yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün tiroid hastalığı, meme kanseri, prognostik ve prediktif faktörler

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the frequency of breast cancer molecular subgroups and to investigate the relationship between autoimmune thyroid disease (AITD) and breast cancer prognostic and predictive factors in patients followed up with a diagnosis of breast cancer.

Material and Method: This study, which was planned as a retrospective descriptive study, included 101 patients who applied to the endocrinology and medical oncology outpatient clinics between January 01, 2012 and December 31, 2015, followed up with the diagnosis of breast cancer, and were divided into subgroups according to molecular classification. Those with high serum anti-TPO levels were considered AITD positive. Prognostic and predictive parameters (tumor stage, tumor size, axillary lymph node involvement, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, hormone receptor status, HER2 expression) in breast cancer patients with AITD were compared with breast cancer patients without autoimmune thyroid disease.

Results: The prevalence of thyroid autoimmunity (high serum anti-TPO level) in breast cancer patients included in the study was 23.8% (n=24). Axillary lymph node involvement (37.5% vs. 61%; p=0.043) was lower in AITD-positive breast cancer patients than in AITD-negative breast cancer patients. No significant difference was observed between the two groups in terms of other parameters.

Conclusion: Axillary lymph node involvement, which is an important prognostic parameter, was found to be lower in breast cancer patients with AITD. This result supports the view that thyroid autoimmunity is a positive prognostic factor for breast cancer. The mechanism by which this is effective should be investigated with new studies.

Keywords: Autoimmune thyroid disease, breast cancer, prognostic and predictive factors

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Selim Yalçın, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
E-mail / E-posta: dr.selimyalcin@gmail.com
Received / Geliş: 09.09.2021 **Accepted / Kabul:** 07.10.2021

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda tüm dünyada en sık görülen malign tümör olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. 2015 verilerine göre tüm dünyada tahmin edilen yeni vaka sayısı 1.676.600, meme kanserine bağlı ölüm sayısı ise 521.900 olarak tahmin edilmektedir (1). Batılı kadınların hastalığı olarak kabul edilse de yeni meme kanseri vakası ve ölümlerin yarısı ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılı verilerine göre meme kanseri hızı 45,9/100000 olarak bildirilmiştir (2).

Meme kanserinin doğal seyri hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Bunlar; tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik tümör tipi, histolojik grade, hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR)), tümör proliferasyon hızı ve moleküler prognostik faktörlerdir (enzimler, HER2 (human epidermal growth reseptor 2), onkosüpresör genler) (3).

Meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur (4). Günümüzde aksiller lenf nodu tutulumunun yanısıra prognoza ve tedavi yanıtına etkili diğer faktörler de ön plana çıkmıştır. Steroid hormon reseptör durumu, HER2, BRCA (breast cancer susceptibility), p53, cathepsin-D gibi önemli faktörler bu anlamda üst sıralardaki yerlerini almaya başlamışlardır. Fakat günümüzde aynı tedavi uygulanan aynı histoloji ve klinik evredeki hastaların seyirlerinin farklı olabildiği görülmüş, bundan yola çıkılarak moleküler tanımlamalardaki farklılıkların prognoz üzerine etkileri araştırmacıların yeni hedefi olmaya başlamıştır (5). Kantitatif reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve mikroarrey teknolojisindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri çıkarılmış ve bu heterojen tabloya göre de meme kanserleri sınıflandırılmıştır. Bu alanda 2000 yılında Perou ve ark. (6) tarafından bir çalışma yapılmış ve meme tümörleri 4 ana gruba ayrılmıştır. Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER2 negatif), luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER2 pozitif), triple negatif (hormon reseptör negatif ve HER2 negatif), HER2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif ve HER2 pozitif).

Meme karsinomunun yeni moleküler sınıflamasına göre östrojen reseptörü taşıyan karsinomlar luminal tipe uymakta ve iyi gidişli grupta yer almaktadır. Antiöstrojen tedaviden de yüksek oranda yarar görmektedir (7). En kötü prognozlu grup ise HER2 (+) ve triple negatif meme karsinomlarıdır. Bu 2 grup karsinomda genelde östrojen reseptörü negatif olmakla birlikte HER2 (+) olanlar trastuzumab tedavisinden faydalanırken bazal benzeri grupta hem hormon reseptörleri hem de HER2/neu onkogen ekspresyonu olmadığından (triple negatif: ER, PR, HER2 negatif) tedavi seçeneği kısıtlıdır.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef populasyonunun kadınlar olması, postmenopozal dönemde gerek selim tiroid hastalıklarının, gerekse de meme kanserinin kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi bu iki hastalığın etiyolojisinde bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) prevalansının meme kanseri hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (8,9).

Bu çalışmada 01 Ocak 2012–31 Aralık 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde iç hastalıkları, endokrinoloji ve tıbbi onkoloji polikliniklerine başvurmuş, meme kanseri tanısı ile takip edilen hastalar alınmış, moleküler sınıflandırmaya göre subgruplara ayrılmıştır. OİTH'nın eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametreler (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovaskuler invazyonu, perinöral invazyonu, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu) otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 19.01.2016, Karar No: 01/09). Tüm prosedürler etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne 01.01.2012-31.12.2015 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile başvuran 303 hasta tespit edildi. Bu hastalardan herhangi bir şikayetle endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran ve tiroid fonksiyon testlerine bakılan 111 hasta çalışmaya dahil edildi. Merkezimizde meme kanseri nedeniyle takip edilemeyen, meme kanseri haricinde başka kanser tanısı olan, otoimmün tiroid hastalığı haricinde otoimmün hastalığı olan, immün yetmezliği olan, klinik ve görüntüleme bulgularına ulaşılamayan, tiroid hormon replasman tedavisi alan 10 hasta çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın dosyaları ve ameliyat sonrası patoloji raporları retrospektif olarak incelendi.

Tiroid antikor düzeylerinde anti-TPO için üst sınır 34 IU/mL olarak kabul edildi. Antikor düzeyi bu değerlerden yüksek olanlar OİTH pozitif kabul edildi. TSH, serbest T3 ve serbest T4 için normal aralıklar sırasıyla 0,27-4,2 uIU/ml; 2,2-4,4 pg/ml ve 1-1,7 ng/dl olarak kabul edildi. Bunun dışında hastaların ameliyat sonrasında patoloji raporlarından kanserin American Joint Committee on Cancer (AJCC) evrelemesine göre evresi, tümörün çapı, tümörün Modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre histolojik grade'i, lenfovasküler ve nöral invazyon durumu, hormon (östrojen ve progesteron) reseptör durumu, HER2 ekspresyonu, aksiller lenf nodu tutulumu kayıt altına alındı. Tümör ile aynı taraftaki aksiller lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük tüm metastazlarda aksiller lenf nodu tutulumu pozitif kabul edildi. Tümörün çevresindeki lenfatik ve vasküler yapılara invaze olması lenfovasküler invazyon olarak kabul edildi. HER2 değerlendirmesinde ise immünohistokimyasal yöntem ile 3+ tespit edilen veya 2+ tespit edilip floresan in situ hibridizasyon (FISH) testinde amplifikasyon izlenen tümörler HER2 pozitif olarak kabul edilirken diğer tümörler HER2 negatif kabul edildi. Moleküler alt tip sınıflandırması yapılırken östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif ve HER2 negatif olan tümörler "Luminal A", östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif, HER2 pozitif tümörler "Luminal B", östrojen ve/veya progesteron reseptör negatif ancak HER2 pozitif olan tümörler "Her-2 overekspresyonu" ve östrojen ve/veya progesteron reseptörleri negatif, HER2 negatif olan tümörler "Triple negatif" kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20 (IBM corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile kayıt altına alındı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler, iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarında p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın zayıf noktaları, çalışmanın retrospektif olarak tasarlanması ve meme kanseri prognozu hakkında yorum yaparken 5 yıllık sağkalım değerlerine bakılamamasıdır.

BULGULAR

Hastaların tümü kadın olup yaş ortalaması 57,93±13,44 (min33- max89) yıldır. Hastaların %27,7'si (28) 2015, %27,7'si (28) 2014, %13,9'u (14) 2010 ve öncesi, %11,9'u (12) 2013, %10,9'u (11) 2012 ve %7,9'u (8) 2011 yılında meme kanseri tanısı almıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Meme kanseri hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
20-35	4	4
36-50	28	27,7
51-65	40	39,6
>65	29	28,7
Tanı tarihi		
<2010	14	13,9
2011	8	7,9
2012	11	10,9
2013	12	11,9
2014	28	27,7
2015	28	27,7

Hastaların tiroid hormon düzeyleri incelendiğinde ortalama TSH 2,78±2,24 µU/ml, serbest T3 2,96±0,54 pg/ml, serbest T4 1,24±0,21 ng/dl saptanmıştır. Otoimmünite prevalansı %23,8'dir (n=24). Bu 24 hastanın %79,2'si (19) otoimmun ötiroidik, %8,3 (2)'ü hipotiroidik, %8,3 (2)'ü subklinik hipotiroidik ve %4,2 (1)'si subklinik hipertiroidik olarak bulunmuştur. Otoimmünite izlenmeyen 77 hastanın %79,2 (61)'si ötiroidik, %10,4 (8)'ü subklinik hipotiroidik, %3,9 (3)'u hipotiroidik, %3,9(3)'u subklinik hipertiroidik ve %2,6 (2)'sı hipertiroidik olarak izlenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Meme kanseri hastalarının tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Otoimmün tiroid hastalığı (+)		
Hipotiroidi	2	8,3
Subklinik hipotiroidi	2	8,3
Ötiroid	19	79,2
Subklinik hipertiroidi	1	4,2
Otoimmün tiroid hastalığı (-)		
Hipotiroidi	3	3,9
Subklinik hipotiroidi	8	10,4
Ötiroid	61	79,2
Subklinik hipertiroidi	3	3,9
Hipertiroidi	2	2,6

Çalışmamızda yer alan meme kanseri hastaların, %51,5'i (52) evre 2, %21,8'i (22) evre 1, %16,8'i evre 4, %9,9'u (10) evre 3 tümöre sahip olup, %93,1'inde (94) invaziv duktal karsinom, %4'ünde (4) invaziv lobuler karsinom, %3'ünde (3) diğer alt tip meme kanseri saptanmıştır. Hastaların %54,5'i (55) grade 2 tümöre sahipti (**Tablo 3**).

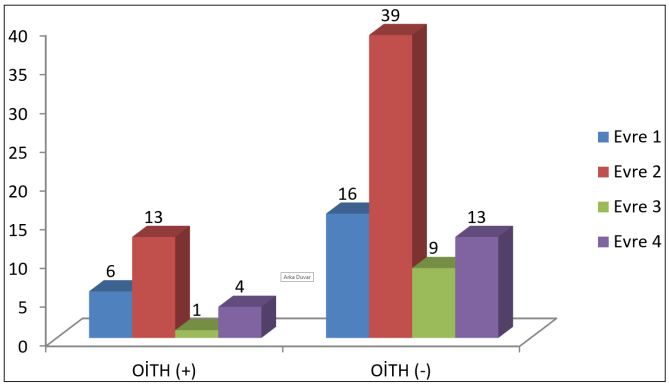
Meme kanseri hastaların %77,2 (78)'inde östrojen reseptörü, %70,3 (71)'ünde progesteron reseptörü pozitif, %44,6 (45)'sında Her 2 overekspresyonu saptanmıştır. Moleküler subgrup sınıflandırmasına bakıldığında %50,5 (51)'i luminal A, %28,7 (29)'si luminal B, %15,8 (16)'i Her 2 overekspresyonu, %5 (5)'i triple negatif meme kanserine sahipti.

Tablo 3. Tümör özellikleri

Tümör özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre		
Evre 1	22	21,8
Evre 2	52	51,5
Evre 3	10	9,9
Evre 4	17	16,8
Histoloji		
İnvaziv duktal karsinom	94	93,1
İnvaziv lobüler karsinom	4	4
Diğer alt tipler	3	3
Grade		
Grade 1	15	14,9
Grade 2	55	54,5
Grade 3	31	30,7
Östrojen reseptörü		
Pozitif	78	77,2
Negatif	23	22,8
Progesteron reseptörü		
Pozitif	71	70,3
Negatif	30	29,7
HER2 overekspresyonu		
Pozitif	45	44,6
Negatif	56	55,4
Aksiler lenf nodu tutulumu		
Pozitif	56	55,4
Negatif	45	44,6
Nöral invazyon		
Pozitif	11	10,9
Negatif	90	89,1
Perivasküler invazyon		
Pozitif	18	17,8
Negatif	83	82,2

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %54,2 (13)'si evre 2, %25 (6)'i evre 1, %16,7 (4)'si evre 4 ve %4,2 (1)'si evre 3 iken; otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %50,6 (39)'sı evre 2, %20 ,8 (16)'i evre 1, %16,9 (13)'u evre 4 ve %11,7 (9)'si evre 3 olarak saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör evresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,744) (**Şekil 1**).

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 58,58±13,94 iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 57,73±13,37'dir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,787).



Şekil 1. Gruplar arasında tümör evresi dağılımı

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %91,6'sında (22) invaziv duktal karsinom, %4,2'sinde (1) invaziv lobüler karsinom, %4,2'sinde (1) diğer alt tipler; otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %93,5'inde (72) invaziv duktal karsinom, %3,9'unda (3) invaziv lobüler karsinom ve %2,6'sında (2) diğer alt tipler saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında histolojik alt tip dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,922).

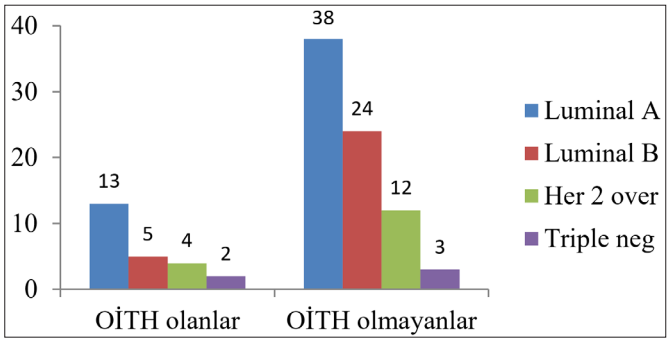
Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının tümör boyut ortalaması 2,47±1,17 cm iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının tümör boyut ortalaması 2,79±1,69 cm'dir. Gruplar arasında tümör boyutları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,585). Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %62,5'inde (15) grade 2, %20,8'inde (5) grade 1, %16,7'sinde (4) grade 3 meme kanseri izlenirken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %51,9'unda (40) grade 2, %35,1'inde (27) grade 3 ve %13'ünde (10) grade 1 meme kanseri izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olan grupla otoimmün tiroid hastalığı olmayan grup arasında tümör grade dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,207).

Aksiler lenf nodu tutulumu otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde (9) pozitif iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %61'inde (47) pozitif saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,043).

Hastaların hormon reseptör durumları incelendiğinde gruplar arasında hormon reseptör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 4**).

Otoimmün tiroid hastalığı ve moleküler subgrup dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,681) (**Şekil 2**).

Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarda gruplar arasında peritümöral lenfovaskuler invazyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,761).



Şekil 2. Gruplar arasında moleküler subgrup dağılımı

TARTIŞMA

Meme kanserli hastalarda prognostik ve prediktif faktörlerin sağ kalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyrinin ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın seyrinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevk etmiştir. Bloom ve ark. (10) 1805-1933 yılları arasında Middlesex hastanesinde yaptığı 250 hasta serilik bir araştırmalarında; cerrahi, hormonoterapi ya da kemoterapi uygulanmamış meme kanseri hastalarından % 18'inin 5 yıl, % 4'nün ise 10 yıl kadar yaşaması meme kanserinde sağ kalımın çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağ kalımın uzayabileceğini göstermiştir. Taylor ve ark. (11) Galler'de yaptığı bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda sağ kalımın 5, 10, 15, 20 ve 25 yıllık takiplerde sırasıyla %76, %65, %60, %57 ve %56 olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle meme kanserinin tek bir hastalık olmayıp, farklı seyir ve prognozlara sahip, farklı patolojik süreçlerin birleşimi şeklinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü yaygınlık kazanmıştır. Meme kanserinde uzun süreli sağ kalım sadece erken tanıyla değil tümörün biyolojik davranışı ve malignite potansiyeli ile de ilişkilidir.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef popülasyonunun kadınlar olması ve yine postmenopozal dönemde görülme sıklığının artması araştırmacıları bu iki hastalık arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir ve bugüne kadar pek çok selim tiroid hastalığı meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir (8,9). Yakın zamanlarda yapılan bir meta-analizde ise OİTH olan bir kişide meme kanseri gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (odds ratio: 2,92) (12). Jiskra ve ark. (9)'nın yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda anti-TPO pozitifliği %29,8 bulunmuş, bir diğer çalışmada ise Türken ve ark. (13) meme kanserli hastalarda OİTH sıklığını otoantikor tayini ile %28 bulmuşlardır. Çalışmamızda ise meme kanserli hastalarda anti-TPO pozitifliği ile saptanan OİTH sıklığı %23,8 (n=24) olarak sağlıklı popülasyona göre yüksek bulunmuştur.

Meme kanserli hastalarda tedavi planının yapılmasında, prognoz tayininde ve tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada; hastaları hastalığın yayılma derecesine göre gruplara ayırma yani evreleme en güvenilir yoldur (14). Günümüzde "American Joint Commitee on Cancer" (AJCC) ve "Union International Contre Cancere" (UICC)'nin şekillendirdiği TNM sistemi evrelemede kullanılmaktadır (15) ve önemli bir prognostik faktördür. Özmen ve ark. (16) evre 4 meme kanseri hastalarını dahil etmedikleri, meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hastaların %51'ini evre 2 meme kanseri hastaları oluşturmaktadır. Çalışmamızda ise meme kanseri hastalarının %21,8 'i (n=22) evre 1, %51,5 'i (n=52) evre 2, %9,9'u (n=10) evre 3 ve %16,8'i (n=17) evre 4 saptanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalar ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanserli hastalar arasında tümör evresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,744)

Otuzbeş yaş altı hastalarda (daha agresif tümör biyolojisi nedeni ile) (17,18) ve 65 yaş üstü hastalarda (komorbid hastalıklar ve tedavi yaklaşımındaki uyumsuzluklar nedeni ile) meme kanseri sağ kalımı daha kötüdür (19,20); ancak HER2 pozitif hastalarda; yaş faktörü, trastuzumab tedavisinden bağımsız olarak sağ kalım ya da nüksle ilişkili değildir (21). Çalışmamızda ise otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 58,58±13,94 iken otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 57,73±13,37'dir. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,787).

Müsinöz, papiller, medüller, adenoid kistik, tübüler karsinomlar; en sık görülen invaziv duktal karsinom ve invaziv lobuler karsinom ile kıyaslandığında daha iyi prognoza sahipken, mikropapiller ve metaplastik karsinom daha kötü prognozludur (22). Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında histolojik alt tip dağılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,922).

Tümör boyutu, memedeki primer tümörün invaziv komponentinin en geniş çapının ölçümüdür ve erken evre meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (23). Klinik olarak saptanan tümör çapı çelişkilere neden olmaktadır, bundan dolayı patolojik tümör çapının gerçek tümör çapını yansıttığı ve esas alınması belirtilmiştir (24). Tümör boyutu arttıkça nüksüz sağ kalım azalır ve meme kanserine bağlı mortalite armaktadır (25). Tümör boyutu ile nodal tutulum koreledir; ancak ikisinin prognostik önemi birbirinden bağımsızdır. Meme kanserli 24.740 hastayı içeren kohort çalışmasında 5 yıllık sağ kalım oranları tümör boyutu <2 cm olanlarda %91; 2-5 cm olanlarda %80 ve >5 cm olanlar için %63 bulunmuştur (26). Özmen ark. (27) meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan

meme kanseri hastalarında tümör çapını 2,49±1,45 cm, ototimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarında tümör çapını ise 2,46±1,38 cm bulmuşlardır (p=0,889). Cengiz ve ark. (28) da tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarında tümör çapının daha büyük olduğunu bulmuşlardır (p=0,023). Çalışmamızda ise otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının tümör çapı ortalaması, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının tümör çapı ortalamasından daha küçüktü (2,47±1,17 cm'ye karşın 2,79±1,69 cm) ancak gruplar arasında tümör boyutları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,585).

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i östrojen reseptörü pozitiftir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı progesteron reseptörü pozitiftir. Östrojen reseptörü ve progesteron reseptör pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır (29). Çalışmamızda da östrojen reseptör pozitif hastaların oranı %77,2 (n=78) ve progesteron reseptör pozitif hastaların oranı ise %70,3 (n=71) bulunmuş ve genel literatür oranlarından biraz daha fazla olduğu görülmüştür.

Freitas ve ark. (30) yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında hormon reseptör durumu (ER ve PR) açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,052). Çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri ve otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının hormon reseptör durumları incelendiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %75'inde (n=18) östrojen reseptörü, %66,7'sinde (n=16) progesteron reseptörü, %37,5'inde (n=9) pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %77,9'unda (n=60) östrojen reseptörü, %71,4'ünde (n=55) progesteron reseptörü pozitiftir ve gruplar arasında hormon reseptör pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

HER2, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Sistemik tedavi yokluğunda HER2 overekspresyonu, lenf nodu tutulumu pozitif veya negatif hastalarda kötü prognostik bir faktördür (31). HER2 durumu, yüksek grade ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir, diğer prognostik belirteçlerden bağımsız olarak kısa hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkilidir (32). Hangi hastaların trastuzumab tedavi alacağını belirlediği gibi, hastaların hormonoterapi ve kemoterapiye yanıtını da predikte eden bir belirteçtir (33). Paik ve ark. (34) sadece yüksek grade'li tümörlere sahip olgularda HER2 pozitifliği ile azalan sağkalım arasında bir birliktelik bulmuşlardır. Slamon ve ark. (35) aksiler tutulumu negatif hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada HER2 pozitifliği ile nüks (p=0,001) ve kötü sağ kalım (p=0,02) arasında anlamlı bağımsız bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Literatürde aksiller tutulumu pozitif olgularda da HER2 pozitifliğinin azalmış sağkalım gösterdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır [152]. Freitas ve ark. (30)'NIN yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaları ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaları arasında HER2 overekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,549). Çalışmamızda da otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastalarının %37,5'inde (n=9) HER2 overekspresyonu pozitifken, otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastalarının %46,8'inde (n=36) HER2 overekspresyonu pozitiftir ve gruplar arasında HER2 overekspresyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,426).

Peritümöral lenfovasküler invazyon varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde, kötü bir prognostik göstergedir. Lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 meme kanseri olgusu içeren kohort çalışmasında gösterilmiştir (36). Ancak, daha yakın çalışmalarda peritümöral lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değeri olup olmadığı net değildir. 15.000 'den fazla meme kanseri hasta içeren toplum temelli bir çalışmada, peritümöral lenfovasküler invazyonun anlamlı diğer prognostik faktörler (tümör boyutu, derecesi, pozitif lenf nodu tutulumu, tümör histolojisi, östrojen reseptör negatifliği) ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerin yokluğunda peritümoral lenfovasküler invazyonun sağ kalım üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (37). Başka bir retrospektif analizde, ikili adjuvan kemoterapi tedavisi alan 2754 hastada peritümoral lenfovasküler invazyonun kısa hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Çalışmamızda ise lenfovaskuler invazyon oranı daha düşüktür (%17,8) ve otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanseri hastaların %79,2'sinde (n=19) peritümoral lenfovasküler invazyon izlenmezken %20,8'inde (n=5) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı olmayan meme kanseri hastaların %83,1'inde (n=64) peritümoral lenfovasküler invazyon izlenmezken %16,9'unda (n=13) peritümöral lenfovasküler invazyon izlenmiştir. Gruplar arasında peritümöral lenfovasküler invazyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,761).

SONUÇ

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı olan ve olmayan meme kanserli hastalar arasında meme kanseri prognostik faktörlerinden; tümör evresi, tümör boyutu, histolojik tipi, grade, hormon reseptör pozitifliği, HER2 overekspresyonu, nöral invazyon, lenfovaskuler invazyon ve moleküler subgrup dağılımı açısından anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Ancak otoimmün tiroid hastalığı olan meme kanserli hastalarda aksiler lenf nodu tutulumu oranı belirgin düşük saptanmıştır. Aksiller lenf nodu tutulum oranının daha düşük olması nedeniyle otoimmün tiroid hastalığının meme kanserinde olumlu bir prognostik faktör olduğu düşünülebilir. Bu nedenle meme kanseri tanısı alan kişilerde tiroid otoantikor düzeylerinin taranması hem eşlik eden bir otoimmün tiroid hastalığının tanısı hem de meme kanseri prognozu hakkında bilgi verebileceği için faydalı olacaktır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 19.01.2016, Karar No: 01/09).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2013 yılı Türkiye Kanser İnsidansı. www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf.
3. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996: 403-25.
4. Fulford LG, Easton DF, Reis- Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology 2006; 49: 22-34.
5. Gusterson AB, Ross TD, Heath JV, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. Breast Cancer Reseach 2005; 7: 143- 8.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747–52.
7. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. Cancer 2007; 109: 1721-8.
8. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. Eur J Endocrinol 2006; 5: 645-9.
9. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. Oncol Rep 2007; 18: 1603-11.
10. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). BMJ 1962; 2: 213.
11. Taylor R, Davis P, Boyages J. Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales. Eur J Cancer 2003; 39: 215-22.
12. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2012; 133: 1169-77.
13. Turken O, Narin Y, Demirbas S, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. Breast Cancer Res 2003; 5: 110–3.
14. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. Semin Radiat Oncol 2009; 19: 195.
15. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 7thed.Philadelpia,PA:Lipincott Raven Publishers, 2010.
16. Özmen, Tolga, Akkiprik M, Kaya H, Güllüoğlu BM. Meme kanseri ile otoimmun tiroid hastalığı ilişkisi; hormonal faktörler veya tiroglobulin gen polimorfizmi ortak etken olabilir mi? Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health 2014; 10: 35-41.
17. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PLoS One 2009; 4: e7695.
18. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 2008; 26: 3324-30.
19. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 124: 801-7.
20. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. JAMA 2012; 307: 590-7.
21. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 2013; 31: 2692.
22. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 152.
23. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19: 403.
24. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. Breast Cancer Res Treat 2009; 117: 199.
25. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181.
26. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer 1984; 49: 709.
27. Özmen T, Mahmut Güllüoğlu B, Şevket Yegen C, Soran A. Otoimmun tiroid hastalığı ile meme kanseri prognozunun ilişkisi. Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health 2015; 11: 2.
28. Cengiz O, Bozkurt B, Unal B, et al. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. J Surg Oncol 2004; 87: 19–25.
29. Hammond M, Elizabeth H, Dowset M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2784-95.

30. Freitas PAV, Vissoci GM, Pinto VM, Lajolo PP, Jorge PT. Study of the prevalence of autoimmune thyroid disease in women with breast cancer." Endocrine Practice 2015; 22: 16-21.

31. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 1120-8.

32. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Humanbreast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.

33. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:14-20.

34. Paik S, Byyant J, Park C, et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Cancer Inst 1998; 90: 1361-70.

35. Slamon DJ, Godolphin W, James CA, et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989; 244: 707.

36. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology 1994; 24: 41.

37. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 729.

38. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. Ann Oncol 2010; 21: 245.